

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. November 2001 (29.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/89505 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/137**,
31/4453, 31/402, 31/5375, A61P 25/00

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/05349**

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Mai 2001 (10.05.2001)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
100 25 238.9 22. Mai 2000 (22.05.2000) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglersstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SUNDERMANN,
Bernd** [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen
(DE). **ENGLBERGER, Werner** [DE/DE]; Sonnen-
weg 1, 52223 Stolberg (DE). **CHIZH, Boris** [DE/DE];
Melanieweg 23, 52072 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): **AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.**

(84) Bestimmungsstaaten (regional): **ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).**

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: **USE OF SUBSTITUTED 1-AMINO-5-PHENYLPENTANE-3-OL AND/OR 1-AMINO-6-PHENYLHEXANE-3-OL
COMPOUNDS AS MEDICAMENTS**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG SUBSTITUIERTER 1-AMINO-5-PHENYLPENTAN-3-OL- UND/ODER
1-AMINO-6-PHENYLHEXAN-3-OL-VERBINDUNGEN ALS ARZNEIMITTEL**

(57) Abstract: The invention relates to the use of at least one substituted 1-amino-5-phenylpentane-3-ol and/or 1-amino-6-phenylhexane-3-ol compound and/or one of the enantiomers thereof and/or one of the diastereomers thereof and/or one of the physiologically acceptable salts thereof for producing a medicament that has an N-methyl-D-aspartate-(NMDA)-antagonistic effect.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung wenigstens einer substituierten 1-Amino-5-phenylpentan-3-ol- und/oder 1-Amino-6-phenylhexan-3-ol-Verbindung und/oder eines ihrer Enantiomeren und/oder eines ihrer Diastereomeren und/oder eines der entsprechenden physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels mit n-Methyl-D-Asparat-(NMDA)-antagonistischer Wirkung.



WO 01/89505 A1

**Verwendung substituierter 1-Amino-5-phenylpentan-3-ol- und/oder
1-Amino-6-phenylhexan-3-ol-Verbindungen als Arzneimittel**

Die Erfindung betrifft die Verwendung wenigstens einer substituierten 1-Amino-5-phenylpentan-3-ol- und/oder 1-Amino-6-phenylhexan-3-ol-Verbindung und/oder eines ihrer Enantiomeren und/oder eines ihrer Diastereomeren und/oder eines der entsprechenden physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels mit N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-antagonistischer Wirkung.

Kenntnisse über die physiologische Bedeutung von Ionenkanal-selektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der patch-clamp-Technik gewonnen worden. Von besonderer Bedeutung ist der NMDA-Ionenkanal, über den ein wesentlicher Teil der Kommunikation von Synapsen abläuft. Durch diesen Ionenkanal wird der Austausch von Calciumionen zwischen einer neuronalen Zelle und ihrer Umgebung gesteuert. Die Wirkung von NMDA-Antagonisten auf den Einstrom von Calciumionen in das Zellinnere konnte mittels patch-clamp-Technik nachgewiesen werden.

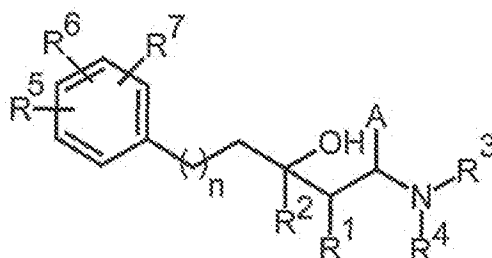
Im nichtaktivierten Zustand sind die NMDA-Ionenkanäle jeweils durch einzelne Magnesiumionen verschlossen, die sich im Inneren des Kanals befinden und diesen aufgrund ihrer Größe nicht passieren können. Im aktivierten Zustand können die kleineren Calcium- und Natriumionen den Kanal passieren. Die (+)-MK801-Bindungsstelle des NMDA-Ionenkanals (ionotroper NMDA-Rezeptor) befindet sich ebenfalls im Inneren dieses Membranproteins. Substanzen mit NMDA-antagonistischer Wirkung, wie Phencyclidin (PCP), Ketamin oder MK801, besetzen diese Bindungsstelle (sogenannte „Channelblocker“) und verschließen daher den betreffenden NMDA-Ionenkanal.

NMDA-Ionenkanäle spielen in vielen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen eine wichtige Rolle, wie z.B. bei der Epilepsie, der Schizophrenie, neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere bei Morbus Alzheimer, Morbus Huntington und Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien und Infarkten, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, insbesondere bei Hypoxien und Anoxien, der AIDS-Demens, der Encephalomyelitis, dem Tourette-Syndrom, der perinatalen Asphyxie und bei Tinnitus.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die NMDA-antagonistische Wirkung zeigen und damit zur Prophylaxe von Schlaganfällen und/oder Behandlung von Epilepsie und/oder Schizophrenie und/oder neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, Morbus Huntington oder Morbus Parkinson, und/oder cerebralen Ischämien und/oder cerebralen Infarkten und/oder Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel und/oder Hirnödemen und/oder Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, insbesondere Hypoxie und/oder Anoxie, und/oder AIDS-Demens und/oder Encephalomyelitis und/oder Tourette-Syndrom und/oder perinataler Asphyxie und/oder Tinnitus geeignet sind.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß substituierte 1-Amino-5-phenylpentan-3-ol- und 1-Amino-6-phenylhexan-3-ol-Verbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel I, deren Enantiomeren, Diastereomeren und deren physiologisch verträgliche Salze eine ausgeprägte NMDA antagonistische Wirkung zeigen und damit zur Beeinflussung der vorstehend genannten physiologischen und pathophysiologischen Prozesse sehr gut geeignet sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung wenigstens einer substituierten 1-Amino-5-phenylpentan-3-ol- und/oder 1-Amino-6-phenylhexan-3-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I,



I

worin $n = 1$ oder 2 ist,

der Rest A einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest bedeutet,

die Reste R^1 und R^2 , gleich oder verschieden, für einen C_{1-6} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-3} -Alkylrest stehen oder die Reste R^1 und R^2 zusammen eine $(CH_2)_{2-6}$ -Kette bilden, die auch phenylsubstituiert oder benzokondensiert sein kann,

die Reste R^3 und R^4 , gleich oder verschieden, für einen C_{1-6} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-3} -Alkyl-, einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, oder für einen über eine C_{1-3} -Alkyl-Gruppe gebundenen, ggf. substituierten Aryl-Rest stehen oder die Reste R^3 und R^4 zusammen $(CH_2)_{3-6}$ oder $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ bedeuten,

die Reste R^5 , R^6 , R^7 , gleich oder verschieden, H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^8 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , Phenyl, CN, NO_2 oder einen C_{1-6} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-3} -Alkyl-Rest bedeuten,

der Rest R^8 für H, einen C_{1-6} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-3} -Alkyl-, einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, einen gegebenenfalls substituierten Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenen, gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

und/oder eines ihrer Enantiomeren und/oder eines ihrer Diastereomeren und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels mit NMDA antagonistischer Wirkung.

Als physiologisch verträgliches Salz der Verbindungen der allgemeinen Formel I und/oder ihrer Enantiomeren und/oder ihrer Diastereomeren kann bevorzugt das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Sulfonat, Phosphat, Tartrat, Embonat, Formiat, Acetat, Propionat, Benzoat, Oxalat, Succinat, Citrat, Glutamat, Fumarat, Aspartat, Glutarat, Stearat, Butyrat, Malonat, Lactat, Mesylat oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Salze eingesetzt werden.

Unter Alkyl-Resten werden verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoff-Reste verstanden, die auch mindestens einfach, vorzugsweise mit einem Halogen- und/oder einem Hydroxyl-Rest, besonders bevorzugt mit Fluor und/oder einem Hydroxyl-Rest substituiert sein können. Enthalten diese Alkyl-Reste mehr als einen Substituenten, so können diese Substituenten gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind die Alkyl-Reste Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, CHF_2 , CF_3 oder CH_2OH .

Unter einem Aryl-Rest werden auch mindestens einfach mit einem OR^8 -, einem Halogen-, vorzugsweise F- und/oder Cl-, einem CN-, einem NO_2 -, einem C_{1-6} -Alkyl- oder einem Phenylrest substituierte Phenyl- oder Naphthylreste verstanden, wobei der Rest R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat. Die Phenylreste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden auch 5- oder 6-gliedrige, ungesättigte, gegebenenfalls ein System von ankondensierten Aryl-Resten enthaltende, heterocyclische Verbindungen verstanden, die wenigstens ein Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, besonders bevorzugt Stickstoff oder Sauerstoff enthalten und die ggf. auch mindestens einfach mit einem OR^8 -, einem Halogen-, vorzugsweise F- und/oder Cl-, einem CN -, einem NO_2 -, einem C_{1-6} -Alkyl-, oder Phenyl-Rest substituiert sein können, wobei der Rest R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat. Bevorzugte, ggf. substituierte Heteroaryl-Reste sind Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I eingesetzt, in der die Reste R^1 und R^2 zusammen eine $(\text{CH}_2)_{2-6}$ -Kette bilden, die auch phenylsubstituiert oder benzokondensiert sein kann, und die Reste R^3 bis R^8 und A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und die Reste R^1 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Bevorzugt ist auch die Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die Reste R^5 bis R^7 , gleich oder verschieden, H, einen Halogen- oder einen CF_3 -Rest bedeuten und die Reste R^1 bis R^4 , R^8 und A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Bevorzugt ist auch die Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der der Phenylring der allgemeinen Formel I ein- oder zweifach in ortho-Position substituiert ist und die Reste R^1 bis R^8 sowie A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Bevorzugt ist weiterhin auch die Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A einen Phenylring darstellt, der ein- oder zweifach in ortho-Position substituiert ist, und die Reste R^1 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexylring bilden, der auch phenylsubstituiert oder benzokondensiert sein kann, A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und die Reste R^3 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Besonders bevorzugt ist auch die Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A einen Phenylring darstellt, der ein- oder zweifach in ortho-Position substituiert ist, und in der der Phenylring der allgemeinen Formel I ein- oder zweifach in ortho-Position substituiert ist und die Reste R^1 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer der nachfolgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I:

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(3-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-Phenethyl-2-(phenylpiperidin-1-yl-methyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-[dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylamino-m-tolylmethyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]-2-[dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-[dimethylamino-(3-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(morpholin-4-yl-o-tolylmethyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(2-trifluormethylphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)methyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder
das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Fluorphenyl)ethyl]-2-(pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)cyclohexanol oder
das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(2-o-tolyloethyl)cyclohexanol oder
das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol oder
das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-o-tolyloethyl)cyclohexanol oder das
entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Bromophenyl)dimethylaminomethyl]-1-(2-o-tolyethyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-(2-o-tolyethyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Bromophenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlor-4-fluorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlor-4-fluorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-(2-o-tolyethyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-[dimethylamino-(2-trifluormethylphenyl)methyl]-cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

oder

2-[Dimethylamino-(2-trifluormethylphenyl)methyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]-cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung wenigstens einer substituierten 1-Amino-5-phenylpentan-3-ol- und/oder 1-Amino-6-phenylhexan-3-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe von Schlaganfällen und/oder zur Behandlung von Epilepsie und/oder Schizophrenie und/oder neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer und/oder Morbus Huntington und/oder Morbus Parkinson, und/oder von cerebralen Ischämien und/oder cerebralen Infarkten und/oder Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel und/oder Hirnödemen und/oder Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, insbesondere Hypoxie und/oder Anoxie, und/oder AIDS-Demens und/oder Encephalomyelitis und/oder Tourette-Syndrom und/oder perinataler Asphyxie und/oder Tinnitus.

Das oben genannte Arzneimittel kann auch ein Gemisch aus Enantiomeren wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten, wobei die Enantiomeren in diesem Gemisch nicht in äquimolaren Mengen vorliegen. Vorzugsweise beträgt der relative Anteil eines der Enantiomeren an einem solchen Enantiomerengemisch 5 bis 45 Massenprozent.

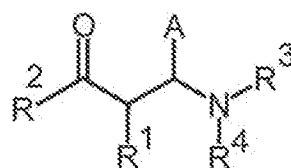
Zur Zubereitung der Arzneimittel können neben wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I weitere Hilfsstoffe, wie Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich appliziert werden soll. Dem Fachmann sind die für die jeweilige Applikationsform geeigneten Hilfsstoffe sowie deren Mengen bekannt. Für die orale Applikation eignen sich Arzneimittel in Form von Tabletten, Kautabletten, Kaugummis, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation eignen sich vorzugsweise Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen, Spheroide, Sprays, Suppositorien oder Pflaster, wie z.B. transdermale therapeutische Systeme. Zur buccalen Applikation eignet sich vorzugsweise ein transmucales therapeutisches System. Die Verbindungen der allgemeinen

Formel I in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mittel, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freisetzen.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,5 bis 50 mg pro kg Körpergewicht des Patienten wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I appliziert.

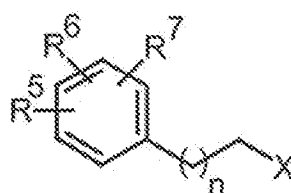
Die substituierten 1-Amino-5-phenylpentan-3-ol- und 1-Amino-6-phenylhexan-3-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I können wie nachstehend beschrieben hergestellt werden. Die Reste R^1 bis R^7 sowie A haben in den nachstehenden allgemeinen Formeln II bis XI jeweils die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I.

Durch die Umsetzung von Mannichbasen der allgemeinen Formel II



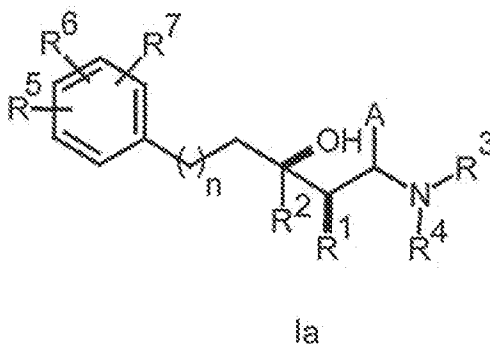
II

mit substituierten Grignardverbindungen der allgemeinen Formel III,



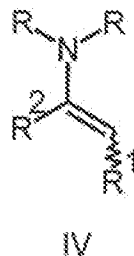
III

worin $n = 1$ oder 2 und $X = \text{MgCl}$, MgBr , MgI oder Li bedeutet, in einem aliphatischen Ether, vorzugsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran, einem Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Hexan oder Toluol, oder Gemischen aus Kohlenwasserstoffen und aliphatischen Ethern, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -70°C und $+110^\circ\text{C}$ wurden in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt tertiäre Alkohole mit der relativen Konfiguration der allgemeinen Formel Ia erhalten,

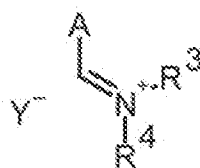


in denen die Aminoarylmethyl- bzw. Aminoheteroarylmethylgruppe *cis* zur Hydroxylgruppe angeordnet ist, wenn R^1 und R^2 ein Ringsystem bilden. Bei offenkettigen Systemen wird bevorzugt die analoge relative Stereochemie erhalten, die als *anti* zu spezifizieren ist. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich durch säulenchromatographische Trennung oder durch Kristallisation ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, diastereomerenrein erhalten.

Die Mannichbasen der allgemeinen Formel II lassen sich nach literaturbekannten Verfahren (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b, 1995, S. 1925-1929) durch Umsetzung von Enaminen der allgemeinen Formel IV,



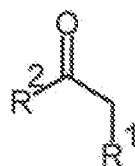
mit einem Imminiumsalz der allgemeinen Formel V,



V

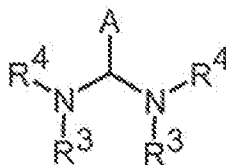
worin Y vorzugsweise Cl^- , AlCl_4^- , Br^- oder I^- bedeutet, erhalten.

Die Enamine der allgemeinen Formel IV werden nach literaturbekannten Verfahren durch die Umsetzung von Ketonen der allgemeinen Formel VI



VI

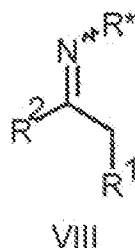
mit sekundären Aminen, vorzugsweise Dimethylamin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin erhalten. (Acta Chem. Scand. B 38, 1984, S. 49-53). Die Imminiumsalze der allgemeinen Formel V werden nach literaturbekannten Verfahren durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel VII



VII

mit Säurechloriden, beispielsweise Acetylchlorid oder Thionylchlorid, hergestellt (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b, 1995, S. 1925-1929).

Die Imminiumsalze der allgemeinen Formel V müssen dabei nicht isoliert werden, sondern können in situ erzeugt und mit Enaminen der allgemeinen Formel IV zu Mannichbasen der allgemeinen Formel II umgesetzt werden (Angew. Chem. 106, 1994, S. 2531-2533). Aufgrund der der Keto-Enol-Tautomerie analogen Enamin-Imin-Tautomerie sind statt der Enamine der allgemeinen Formel IV auch Imine der allgemeinen Formel VIII



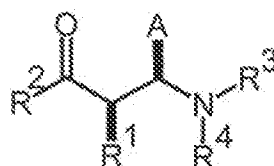
einsetzbar, worin R* für einen Alkyl- oder Aryl-Rest steht. Alternativ dazu können Ketone der allgemeinen Formel VI auch direkt mit Imminiumsalzen der allgemeinen Formel V umgesetzt werden.

Mannichbasen der allgemeinen Formel II können aber auch durch Umsetzung von Enaminen der allgemeinen Formel IV mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Aldehyd der allgemeinen Formel IX



und einem sekundären Amin der allgemeinen Formel HNR^3R^4 (XI), auch in Form des korrespondierenden Hydrochlorids $\text{HNR}^3\text{R}^4\cdot\text{HCl}$, vorzugsweise in Gegenwart von Triethylamin, Chlortrimethylsilan und Natriumiodid direkt hergestellt werden (Synlett 1997, S. 974-976).

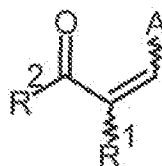
Die Mannichbasen der allgemeinen Formel II werden mit den oben beschriebenen Verfahren in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt mit der relativen Konfiguration der allgemeinen Formel IIa erhalten,



IIa

in denen die Aminogruppe *anti* zu R¹ angeordnet ist. Diese Verbindungen der allgemeinen Formel IIa lassen sich durch Kristallisation, auch ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, oder durch chromatographische Trennung diastereomerenrein erhalten.

Die Darstellung von Mannichbasen der allgemeinen Formel II durch 1,4-Addition sekundärer Amine der allgemeinen Formel XI an Enone der allgemeinen Formel X,



X

die aus der Aldolkondensation von Ketonen der allgemeinen Formel VI mit aromatischen oder heteroaromatischen Aldehyden der allgemeinen Formel IX erhalten werden, verläuft dagegen weniger stereoselektiv (US-Patent 4,017,637). Diese Vorgehensweise eignet sich daher zur Darstellung der anderen möglichen Stereoisomeren.

Werden chirale Amine zur Darstellung von Enaminen der allgemeinen Formel IV oder Iminen der allgemeinen Formel VIII eingesetzt, so können in der nachfolgenden Mannichreaktion enantiomeren-angereicherte bis enantiomerenreine Mannichbasen der allgemeinen Formel II erhalten werden

(Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b, 1995, S. 1925-1929).

1-Amino-5-phenylpentan-3-ol- und 1-Amino-6-phenylhexan-3-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I, die ein Phenol enthalten, lassen sich vorzugsweise aus den entsprechenden Methylether-Verbindungen mit Diisobutylaluminiumhydrid in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Toluol, bei einer Temperatur zwischen 60 und 130 °C herstellen (Synthesis 1975, S. 617-630).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich durch Umsetzung mit den entsprechenden Säuren in an sich bekannter Weise in ihre physiologisch verträglichen Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in Methylethylketon.

Molekularbiologische Untersuchungen:

Die Untersuchungen zur Bestimmung der NMDA antagonistischen Wirkung der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel I wurde an Hirnmembranhomogenaten (Homogenat von Rattenhirn ohne Cerebellum, Pons und Medulla oblongata von männlichen Wistar-Ratten (Charles River, Sulzfeld, Deutschland)) durchgeführt.

Hierzu wurden frisch präparierte Rattengehirne nach Abtrennen von Cerebellum, Pons und Medulla oblongata in 50 mmol/l Tris/HCl (pH 7,7) mit einem Polytron-Homogenisator (Modell PT3000, Kinematika AG, Littau, Schweiz) bei 6.000 Umdrehungen pro Minute (UPM) für 1 Minute unter Eiskühlung aufgeschlossen und anschließend für 15 Minuten bei 4 °C und 60.000 g zentrifugiert. Nach Dekantieren und Verwerfen des Überstandes, erneutem Aufnehmen in 50 mmol/l Tris/HCl (pH 7,7) und Aufschluß des Membranpellets mit einem Homogenisator bei 2.000 UPM für 1 Minute wurde

erneut für 15 Minuten bei 4 °C und 60.000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde wiederum verworfen und das Membranpellet in 50 mmol/l Tris/HCl (pH 7,7) homogenisiert (2.000 UPM für 1 Minute) und aliquotiert bei -70 °C eingefroren.

Für den Rezeptorbindungstest wurden jeweils Aliquote aufgetaut und anschließend für 15 Minuten bei 4 °C und 60.000 g zentrifugiert. Nach Dekantieren und Verwerfen des Überstandes wurde das Membranpellet für den Bindungstest mit Bindungstest-Puffer aufgenommen und homogenisiert (2.000 UPM für 1 Minute). Als Bindungstest-Puffer wurden 5 mmol/l Tris/HCl (pH 7,7) supplementiert mit 30 µmol/l Glycin und 100 µmol/l Glutaminsäure verwendet.

Als radioaktiv markierter Ligand wurde 1 nmol/l (^3H)-(+)-MK801 ((5R,10S)-(+)-5-Methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cyclohepten-5,10-imin (NET-972, NEN, Köln Deutschland) zugegeben. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 10 µmol/l nicht radioaktiv markiertem (+)-MK801 (RBI/Sigma, Deisenhofen, Deutschland) bestimmt. In weiteren Ansätzen wurden die jeweiligen Verbindungen der allgemeinen Formel I in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung am NMDA-Rezeptor ermittelt. Alle Ansätze wurden als Dreifachbestimmungen ausgeführt. Die Ansätze wurden jeweils für 40 Minuten bei 25 °C im Wasserbad inkubiert und anschließend zur Bestimmung des an das Hirnmembranhomogenat gebundenen radioaktiven Liganden mittels Filtration durch Glasfaserfilter (GF/B) (Typ Whatman GF/B, Hassel, München, Deutschland) geerntet. Die durch die Glasfaserfilterscheiben zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator (Szintillator "Ready Protein", Beckmann Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland) im β -Counter (Packard TRI-CARB Liquid Szintillation Analyzer 2000CA, Packard Instrument, Meriden, CT 06450, USA) vermessen.

Die aus Dreifachansätzen resultierende prozentuale Hemmung der spezifischen Bindung des Liganden (^3H)-(+)-MK801 in Gegenwart von je 10 µmol/l der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel I dient als Maß für

die Affinität dieser Verbindung zu der (+)-MK801-Bindungsstelle des ionotropen NMDA-Rezeptors.

Aus Ansätzen mit Konzentrationsreihen dieser Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden IC_{50} -Werte (Konzentration der substituierten Verbindungen mit 50 % Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet. Aus diesen IC_{50} -Werten wurden nach der Cheng-Prusoff-Gleichung (Y. Cheng, W.H. Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol., 22, Seiten 3099-3108) K_i -Werte berechnet.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele:

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt eingesetzt.

Dünnschicht-chromatographische Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

Die Racemattrennungen wurden auf einer Chiracel OD Säule oder auf einer ChiraPak AD Säule mit Vorsäule der Firma Daicel durchgeführt.

Der Begriff Raumtemperatur bedeutet 20 bis 25 °C.

Smp. bedeutet Schmelzpunkt (n.b. bedeutet „nicht bestimmt“).

SC bedeutet Säulenchromatographie, Hex steht für n-Hexan, EE für Ethylacetat, Ether für Diethylether, Iso für Isopropanol und DEA für Diethylamin.

Allgemeine Synthesevorschrift 1:

Grignard-Reaktion

1,2 Moläquivalente Magnesiumspäne wurden in Diethylether oder Tetrahydrofuran p.a. gerührt (ca. 1 ml Lösungsmittel pro mmol Mg). Es wurden 1,2 Moläquivalente des jeweiligen Halogenids, gelöst in 1 ml des Lösungsmittels pro mmol Halogenid, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach der Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Im Falle des unsubstituierten Phenethylgrignards wurde das Grignard-Reagenz alternativ meist nicht hergestellt, sondern eine kommerziell erhältliche Lösung von Phenethylmagnesiumchlorid (1 mol/l in Tetrahydrofuran) (Sigma-Aldrich GmbH, Deisenhofen, Deutschland) vorgelegt. Anschließend wurde 1 Moläquivalent der jeweils eingesetzten Mannichbase in 1,5 ml Lösungsmittel pro mmol gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung (1,5 ml pro mmol Mannichbase) bei Eisbadkühlung zugegeben und bei Raumtemperatur dreimal mit Diethylether extrahiert (je 1,5 ml pro mmol Mannichbase). Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Zur Reinigung wurde die erhaltene Rohbase in 2-Butanon gelöst (3 ml pro mmol Rohprodukt) und unter Rühren durch Zugabe eines halben Moläquivalents Wasser, gefolgt von

1,1 Moläquivalenten Chlortrimethylsilan das entsprechende Hydrochlorid gefällt.

Bildete sich auch bei Kühlung auf ca. 4 °C und Rühren über Nacht oder nach Zugabe von Ether kein Hydrochlorid, wurde der Fällungsansatz im doppelten Volumen Wasser aufgenommen, mit drei kleinen Portionen Ether gewaschen, die wäßrige Phase mit wenig ca. 30 %iger Natronlauge alkalisch gestellt und dreimal mit Ether extrahiert. Diese letzten Extrakte wurden wiederum vereinigt und entweder direkt einer erneuten Hydrochloridfällung zugeführt oder zuvor durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Allgemeine Synthesevorschrift 2:

Semiautomatisierte Grignard-Reaktion 1

Wie in der allgemeinen Synthesevorschrift 1 beschrieben wurde aus dem jeweiligen Halogenid und Magnesiumspänen die jeweilige Grignard-Lösung in Tetrahydrofuran hergestellt (theoretischer Gehalt an Grignard-Reagenz 1 mmol/ml). Unter Stickstoffatmosphäre wurden 4,0 ml dieser Lösung in ein mit einer Septumkappe verschlossenes Röhrchen pipettiert. Es wurde auf – 20 °C gekühlt und unter Rühren wurden 2,0 ml der Lösung einer Mannichbase in Tetrahydrofuran (Konzentration 1,60 mmol/ml) zugegeben. Anschließend wurde unter Erwärmung auf Raumtemperatur über Nacht gerührt, bevor erneut auf –20 °C gekühlt und zur Hydrolyse 2,0 ml halbgesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben wurden.

Die weitere Aufarbeitung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 1.

Beispiel 1:

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 2:

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 3:

2-[(2-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 4:

2-[Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 5:

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 6:

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 7:

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 8:

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 9:

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 10:

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 11:

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(3-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 12:

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 13:

1-[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 14:

1-Phenethyl-2-(phenylpiperidin-1-yl-methyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 15:

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 16:

1-[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 17:

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 18:

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 19:

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-[dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 20:

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylamino-m-tolylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 21:

1-[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]-2-[dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 22:

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-[dimethylamino-(3-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 23:

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 24:

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(morpholin-4-yl-o-tolylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 25:

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 26:

1-[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 27:

2-[Dimethylamino-(2-trifluormethylphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 28:

2-[Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)methyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclo-
hexanol, Hydrochlorid

Beispiel 29:

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-[2-(2-
fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 30:

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 31:

1-[2-(2-Fluorphenyl)ethyl]-2-(pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 32:

2-[(2-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]cyclo-
hexanol, Hydrochlorid

Beispiel 33:

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]cyclo-
hexanol, Hydrochlorid

Beispiel 34:

2-[(2-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-
fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 35:

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(2-o-tolylethyl)cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 36:

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 37:

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-o-tolylethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 38:

2-[(2-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(2-o-tolylethyl)cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 39:

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-(2-o-tolylethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 40:

2-[(2-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 41:

2-[(2-Chlor4-fluorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclo-
hexanol, Hydrochlorid

Beispiel 42:

2-[(2-Chlor4-fluorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]cyclo-
hexanol, Hydrochlorid

Beispiel 43:

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-(2-o-tolylethyl)cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 44:

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 45:

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 46:

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-[dimethylamino-(2-trifluormethylphenyl)methyl]-
cyclohexanol, Hydrochlorid

Beispiel 47:

2-[Dimethylamino-(2-trifluormethylphenyl)methyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]-
cyclohexanol, Hydrochlorid

Die jeweils in den Beispielen 1 bis 47 eingesetzte Mannichbase sowie deren Menge, das jeweils eingesetzte Halogenid sowie die Ausbeuten für die jeweilige, gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 1 oder 2 erhaltenen Beispielverbindung 1 bis 47, deren Aufarbeitung und ggf. deren Schmelzpunkt sind in der nachfolgenden Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1: Synthese ausgewählter 1-Amino-6-phenylhexan-3-ol bzw. 1-Amino-6-phenylhexan-3-ol-Verbindungen:

| Beispiel | Ansatzgröße | Mannichbase | Halogenid | Ausbeute (Smp.) | Reinigung |
|----------|------------------|---|-------------------------------|-------------------|------------------|
| Nr. | mmol Mannichbase | | | g Hydrochlorid | |
| 1 | 13,0 | 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon | Phenethylbromid | 3,26 (100 °C)* | Zugabe von Ether |
| 2** | 7,47 | 2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-cyclohexanon | Phenethylchlorid | 1,12 (110 °C)* | 4 °C |
| 3** | 6,99 | 2-[(2-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]-cyclohexanon | Phenethylchlorid | 1,13 (162-165 °C) | 4 °C |
| 4** | 11,5 | 2-[Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanon | Phenethylchlorid | 3,81 (90 °C)* | Zugabe von Ether |
| 5** | 10,2 | 2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanon | Phenethylchlorid | 2,09 (187-188 °C) | 4 °C |
| 6 | 10,8 | 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon | 1-Brom-3-phenylpropan | 2,92 (90 °C)* | Zugabe von Ether |
| 7 | 10,8 | 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon | 1-(2-Bromethyl)-2-fluorbenzol | 2,59 (95 °C)* | Zugabe von Ether |
| 8** | 8,02 | 2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-cyclohexanon | Phenethylchlorid | 1,21 (172-174 °C) | zweite Fällung |

| Beispiel | Ansatz- größe | Mannichbase | Halogenid | Ausbeute (Smp.) | Reinigung |
|----------|--------------------------|--|--------------------------------|----------------------|--------------------------|
| Nr. | mmol Mannich- base | | | g Hydro- chlorid | |
| 9 | 7,52 | 2-[(2-Chlor-phenyl)dimethyl-aminomethyl]-cyclohexanon | 1-(2-Brom-ethyl)-4-fluorbenzol | 1,74 (170 °C)* | 4 °C |
| 10 | 22,6 | 2-[(2-Chlor-phenyl)dimethyl-aminomethyl]-cyclohexanon | 1-(2-Brom-ethyl)-2-fluorbenzol | 3,51 (162-163 °C) | SC (Hex/Ether 2/1) |
| 11 | 7,52 | 2-[(2-Chlor-phenyl)dimethyl-aminomethyl]-cyclohexanon | 1-(2-Brom-ethyl)-3-fluorbenzol | 0,24 (120-126 °C) | SC (Hex/EE 4/1) |
| 12 | 86,4 | 2-(Dimethyl-laminophenyl-methyl)cyclohexanon | 1-(2-Brom-ethyl)-2-chlorbenzol | 3,31 (152 °C*) | SC (Hex/Ether 1/1) |
| 13 | 8,64 | 2-(Dimethyl-laminophenyl-methyl)cyclohexanon | 1-(2-Brom-ethyl)-3-chlorbenzol | 0,84 (95 °C)* | zweite Fällung |
| 14** | 7,37 | 2-(Phenyl-piperidin-1-yl-methyl)cyclohexanon | Phenethyl-chlorid | 1,19 (127 °C)* | zweite Fällung |
| 15 | 40,8 | 2-(Dimethyl-amino-o-tolyl-methyl)cyclohexanon | 1-(2-Brom-ethyl)-2-chlorbenzol | 3,20 (190-194 °C) | SC (Hex/Ether 1/1) |
| 16*** | 3,19 | 2-(Dimethyl-amino-o-tolyl-methyl)cyclohexanon | 1-(2-Brom-ethyl)-3-chlorbenzol | 0,32 (n.b.) | 4 °C |
| 17*** | 3,19 | 2-[Dimethyl-amino-(2-fluor-phenyl)methyl]-cyclohexanon | 1-(2-Brom-ethyl)-4-fluorbenzol | 0,73 (n.b.) | 4 °C |

| Beispiel | Ansatz- größe | Mannichbase | Halogenid | Ausbeute (Smp.) | Reinigung |
|----------|--------------------------|--|--|---------------------|--------------------------|
| Nr. | mmol Mannich- base | | | g Hydro- chlorid | |
| 18*** | 3,19 | 2-(Dimethyl- amino-o-tolyl- methyl)cyclo- hexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-4- fluorbenzol | 0,57 (n.b.) | 4 °C |
| 19*** | 3,19 | 2-[Dimethyl- amino-(2-fluor- phenyl)methyl]- cyclohexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- chlorbenzol | 0,50 (213 °C) | zweite Fällung |
| 20*** | 3,19 | 2-(Dimethyl- amino-m-tolyl- methyl)cyclo- hexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- chlorbenzol | 0,47 (n.b.) | zweite Fällung |
| 21*** | 3,19 | 2-[Dimethyl- amino-(2-fluor- phenyl)methyl]- cyclohexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-3- chlorbenzol | 0,63 (n.b.) | zweite Fällung |
| 22*** | 3,19 | 2-[(Dimethyl- amino-(3-fluor- phenyl)- methyl)cyclo- hexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- chlorbenzol | 0,66 (n.b.) | zweite Fällung |
| 23 | 36,8 | 2-(Pyrrolidin-1- yl-o-tolylmethyl)- cyclohexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- chlorbenzol | 2,18 (155 °C)* | SC (Hex/Ether 1/1) |
| 24*** | 3,19 | 2-(Morpholin-4- yl-o-tolyl- methyl)cyclo- hexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- chlorbenzol | 0,37 (n.b.) | zweite Fällung |
| 25*** | 3,19 | 2-(Piperidin-1-yl- o-tolylmethyl)- cyclohexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- chlorbenzol | 0,27 (n.b.) | zweite Fällung |
| 26*** | 3,19 | 2-(Dimethyl- amino-o-tolyl- methyl)cyclo- hexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-3- chlorbenzol | 0,24 (n.b.) | vierte Fällung |

| Beispiel | Ansatz- größe | Mannichbase | Halogenid | Ausbeute (Smp.) | Reinigung |
|----------|--------------------------|--|--|---------------------|--------------------------|
| Nr. | mmol Mannich- base | | | g Hydro- chlorid | |
| 27** | 8,35 | 2-[Dimethyl- amino-(2-tri- fluormethyl- phenyl)methyl]- cyclohexanon | Phenethyl- chlorid | 2,26 (n.b.) | 4 °C |
| 28 | 9,56 | 2-[Dimethyl- amino-(2- methoxyphenyl)- methyl]cyclo- hexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- fluorbenzol | 0,49 (n.b.) | SC (Ether) |
| 29 | 10,0 | 2-[Dimethyl- amino-(2-fluor- phenyl)methyl]- cyclohexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- fluorbenzol | 1,53 (n.b.) | SC (Hex/Ether 1/1) |
| 30 | 10,2 | 2-(Dimethyl- amino-o-tolyl- methyl)cyclo- hexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- fluorbenzol | 0,52 (n.b.) | SC (Hex/Ether 1/1) |
| 31 | 9,21 | 2-(Pyrrolidin-1- yl-o-tolylmethyl)- cyclohexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- fluorbenzol | 0,63 (n.b.) | SC (Hex/Ether 1/1) |
| 32 | 16,1 | 2-[(2-Brom- phenyl)dimethyl- aminomethyl]- cyclohexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- chlorbenzol | 3,22 (n.b.) | SC (Hex/Ether 1/1) |
| 33 | 18,8 | 2-[(2-Chlor- phenyl)dimethyl- aminomethyl]- cyclohexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- chlorbenzol | 3,08 (n.b.) | SC (Hex/Ether 1/1) |
| 34 | 16,1 | 2-[(2-Brom- phenyl)dimethyl- aminomethyl]- cyclohexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- fluorbenzol | 1,54 (n.b.) | SC (Hex/Ether 1/1) |

| Beispiel | Ansatz- größe | Mannichbase | Halogenid | Ausbeute (Smp.) | Reinigung |
|----------|--------------------------|--|----------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Nr. | mmol Mannich- base | | | g Hydro- chlorid | |
| 35 | 18,8 | 2-[(2-Chlor-phenyl)dimethylaminomethyl]-cyclohexanon | 1-(2-Brom-ethyl)-2-methyl benzol | 1,17 (n.b.) | SC (Hex/Ether 2/1) |
| 36 | 18,8 | 2-[(2-Chlor-phenyl)dimethylaminomethyl]-cyclohexanon | 1-Brom-3-phenyl-propan | 1,11 (n.b.) | SC (Hex/Ether 1/1) |
| 37 | 20,1 | 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon | 1-(2-Brom-ethyl)-2-methyl benzol | 1,30 (n.b.) | SC (Hex/Ether 1/1) |
| 38 | 16,1 | 2-[(2-Brom-phenyl)dimethylaminomethyl]-cyclohexanon | 1-(2-Brom-ethyl)-2-methyl benzol | 3,34 (n.b.) | SC (Hex/Ether 2/1) |
| 39 | 20,4 | 2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanon | 1-(2-Brom-ethyl)-2-methyl benzol | 1,44 (n.b.) | SC (Hex/Ether 1/1) |
| 40 | 16,1 | 2-[(2-Brom-phenyl)dimethylaminomethyl]-cyclohexanon | 1-Brom-3-phenyl-propan | 3,82 (n.b.) | SC (Hex/Ether 2/1) |
| 41 | 17,6 | 2-[(2-Chlor-4-fluorphenyl)-dimethylamino-methyl]cyclohexanon | 1-(2-Brom-ethyl)-2-fluorbenzol | 0,90 (n.b.) | SC (Hex/Ether 2/1) |
| 42 | 17,6 | 2-[(2-Chlor-4-fluorphenyl)-dimethylamino-methyl]cyclohexanon | 1-(2-Brom-ethyl)-2-chlorbenzol | 0,88 (n.b.) | SC (Hex/Ether 2/1) |

| Beispiel | Ansatz- größe | Mannichbase | Halogenid | Ausbeute (Smp.) | Reinigung |
|----------|--------------------------|--|---|---------------------|--------------------------|
| Nr. | mmol Mannich- base | | | g Hydro- chlorid | |
| 43 | 20,1 | 2-[Dimethyl- amino-(2-fluor- phenyl)methyl]- cyclohexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- methyl benzol | 0,79 (n.b.) | SC (Hex/Ether 2/1) |
| 44 | 20,1 | 2-[Dimethyl- amino-(2-fluor- phenyl)methyl]- cyclohexanon | 1-Brom-3- phenyl- propan | 4,08 (n.b.) | SC (Hex/Ether 2/1) |
| 45 | 20,4 | 2-(Dimethyl- amino-o-tolyl- methyl)cyclo- hexanon | 1-Brom-3- phenyl- propan | 0,63 (n.b.) | SC (EE) |
| 46 | 16,7 | 2-[Dimethyl- amino-(2-tri- fluormethyl- phenyl)methyl]- cyclohexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- chlorbenzol | 2,08 (n.b.) | SC (Hex/Ether 2/1) |
| 47 | 16,7 | 2-[Dimethyl- amino-(2-tri- fluormethyl- phenyl)methyl]- cyclohexanon | 1-(2-Brom- ethyl)-2- fluorbenzol | 2,06 (n.b.) | SC (Hex/Ether 2/1) |

*: Ab dieser Temperatur wurde eine Zersetzung der Verbindung beobachtet.

**: Verwendet wurde eine kommerziell erhältliche Lösung von Phenethyl-
magnesiumchlorid in Tetrahydrofuran.

***: Die Durchführung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2.

Racemattrennungen:

Bei einigen der racemischen Substanzen wurde durch präparative HPLC eine Racemattrennung durchgeführt und anschließend die erhaltenen Fraktionen gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 1 als Hydrochlorid gefällt. Als Elutionsmittel wurde jeweils ein Gemisch aus Hexan, Isopropanol und Diethylamin verwendet. Die Trennbedingungen sind nachfolgend zusammengefaßt:

Beispiel 15:**Präparative Trennung:**

| | |
|----------------|--|
| Elutionsmittel | Hex/Iso/DEA 980:20:1 |
| Säule | ChiraPak AD (10 µm) 250 x 20 mm |
| Probe | 5 Massenprozent in Elutionsmittel/Iso 1:1; 2 ml Probenvolumen je Einspritzung |
| Fluß | 9 ml/min |
| Detektion | 254 nm |

Analytische Trennung:

| | |
|----------------|---|
| Elutionsmittel | Hex/Iso/DEA 980:20:1 |
| Säule | ChiraPak AD (10 µm) 250 x 4,6 mm |
| Probe | 0,1 Massenprozent im Elutionsmittel; 20 µl Probenvolumen |
| Fluß | 1 ml/min |
| Detektion | 235 nm |

Fraktion 1:**Beispiel 48:**

(-)-15-1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylamino-o-tolylmethylcyclohexanol,
Hydrochlorid

Fraktion 2:

Beispiel 49:

(+)-15-1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 6:

Präparative Trennung:

| | |
|----------------|--|
| Elutionsmittel | Hex/Iso/DEA 970:30:1 |
| Säule | Chiracel OD (10 µm) 250 x 20 mm |
| Probe | 5 Massenprozent in Elutionsmittel; 1 ml Probenvolumen je Einspritzung |
| Fluß | 9 ml/min |
| Detektion | 241 nm |

Analytische Trennung:

| | |
|----------------|---|
| Elutionsmittel | Hex/Iso/DEA 970:30:1 |
| Säule | Chiracel OD (10 µm) 250 x 4,6 mm |
| Probe | 0,1 Massenprozent in Elutionsmittel; 20 µl Probenvolumen |
| Fluß | 1 ml/min |
| Detektion | 241 nm |

Fraktion 1:

Beispiel 50:

(-)-2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol,
Hydrochlorid

Fraktion 2:

Beispiel 51:

(+)-2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol,
Hydrochlorid

Beispiel 10:

Präparative Trennung:

| | |
|----------------|--|
| Elutionsmittel | Hex/Iso/DEA 850:150:1 |
| Säule | Chiracel OD (10 µm) 250 x 25 mm |
| Probe | 5 Massenprozent in Elutionsmittel; 2 ml Probenvolumen je Einspritzung |
| Fluß | 9 ml/min |
| Detektion | 247 nm |

Analytische Trennung:

| | |
|----------------|---|
| Elutionsmittel | Hex/Iso/DEA 850:150:1 |
| Säule | Chiracel OD (10 µm) 250 x 4,6 mm |
| Probe | 0,1 Massenprozent in Elutionsmittel; 20 µl Probenvolumen |
| Fluß | 1 ml/min |
| Detektion | 247 nm |

Fraktion 1:

Beispiel 52:

(-)-2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Fraktion 2:

Beispiel 53:

(+)-2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Der Enantiomerenüberschuß (ee in %) sowie der spezifische Drehwert der erhaltenen Enantiomeren sind in der nachfolgenden Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2: Enantiomerenüberschuß (ee in %) und spezifische Drehwert der Enantiomeren

| Beispiel | Enantiomeren- überschuß | spez. Drehwert |
|----------|----------------------------|-----------------------------|
| Nr. | ee / % | α_D^{20} in Methanol |
| 48 | ≥ 98 | -34,1 (c = 0,935) |
| 49 | ≥ 98 | +33,5 (c = 0,951) |
| 50 | ≥ 98 | -21,2 (c = 0,765) |
| 51 | ≥ 96 | +21,3 (c = 0,712) |
| 52 | ≥ 98 | -34,0 (c = 0,908) |
| 53 | ≥ 98 | +33,8 (c = 0,914) |

Molekularbiologische Untersuchungen:

Von jeder dieser Beispielverbindungen 1 bis 53 wurde gemäß der obenstehend beschriebenen Vorgehensweise die Affinität zu der (+)-MK801-Bindungsstelle des ionotropen NMDA-Rezeptors bestimmt. Die entsprechende prozentuale Hemmung der spezifischen Bindung des Liganden (^3H)-(+)-MK801 bzw. die entsprechenden K_i -Werte sind in der nachfolgenden Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3: Prozentuale Hemmung der spezifischen Bindung des Liganden (^3H)-(+)-MK801 und K_i -Werte.

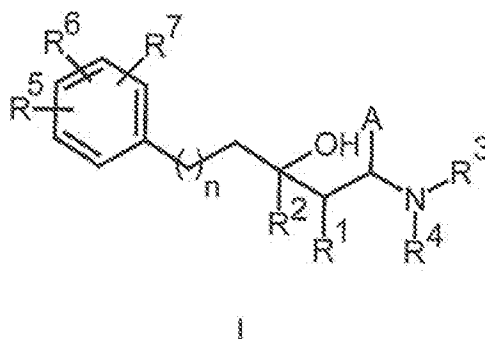
| Beispiel | Prozentuale Hemmung der (^3H)-(+)-MK801-Bindung bei 10 μM | K_i / μM |
|----------|---|-----------------------|
| 1 | 56 | 3,8 |
| 2 | 95 | 1,7 |
| 3 | 91 | 1,7 |
| 4 | 51 | 6,2 |
| 5 | 93 | 1,3 |
| 6 | 74 | 2,6 |
| 7 | 91 | 1,1 |
| 8 | 91 | 1,6 |
| 9 | 67 | 3,8 |
| 10 | 102 | 0,4 |
| 11 | 93 | 2,1 |
| 12 | 85 | 1,5 |
| 13 | 61 | 3,1 |
| 14 | 88 | 2,8 |
| 15 | 100 | 0,7 |

| Beispiel | Prozentuale Hemmung der (³ H)- (+)-MK801-Bindung bei 10 μ M | K _i / μ M |
|----------|--|--------------------------|
| 16 | 92 | 1,9 |
| 17 | 54 | 5,8 |
| 18 | 54 | 6,1 |
| 19 | 102 | 0,8 |
| 20 | 62 | 4,3 |
| 21 | 90 | 2,1 |
| 22 | 74 | 3,0 |
| 23 | 101 | 0,4 |
| 24 | 48 | 3,7 |
| 25 | 89 | 1,4 |
| 26 | 89 | 1,3 |
| 27 | 67 | 4,2 |
| 28 | 82 | 2,5 |
| 29 | 104 | 0,3 |
| 30 | 105 | 0,3 |
| 31 | 99 | 0,1 |
| 32 | 96 | 0,7 |
| 33 | 93 | 0,6 |
| 34 | 95 | 0,4 |
| 35 | 93 | 1,8 |
| 36 | 85 | 1,9 |
| 37 | 77 | 1,8 |
| 38 | 93 | 2,3 |
| 39 | 90 | 1,4 |
| 40 | 82 | 1,9 |

| Beispiel | Prozentuale Hemmung der (³ H)- (+)-MK801-Bindung bei 10 µM | K _i / µM |
|----------|---|---------------------|
| 41 | 94 | 1,2 |
| 42 | 85 | 2,0 |
| 43 | 92 | 1,4 |
| 44 | 91 | 1,4 |
| 45 | 91 | 1,8 |
| 46 | 79 | 1,9 |
| 47 | 90 | 1,4 |
| 48 | 99 | 0,4 |
| 49 | 93 | 1,3 |
| 50 | 87 | 0,6 |
| 51 | 80 | 2,3 |
| 52 | 105 | 0,2 |
| 53 | 104 | 0,5 |

Patentansprüche

1. Verwendung wenigstens einer substituierten 1-Amino-5-phenylpentan-3-ol- und/oder 1-Amino-6-phenylhexan-3-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I,



worin jeweils

$n = 1$ oder 2 ist,

der Rest A einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

die Reste R^1 und R^2 , gleich oder verschieden, für einen C_{1-6} -Alkyl-, -Rest stehen oder R^1 und R^2 zusammen eine $(CH_2)_{2-6}$ -Kette bilden, die auch phenylsubstituiert oder benzokondensiert sein kann,

die Reste R^3 und R^4 , gleich oder verschieden, für einen C_{1-6} -Alkyl-, einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen, gegebenenfalls substituierten Aryl-Rest stehen oder R^3 und R^4 zusammen $(CH_2)_{3-6}$ oder $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ bedeuten,

die Reste R^5 , R^6 , R^7 , gleich oder verschieden, H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^8 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , Phenyl, CN, NO_2 oder einen C_{1-6} -Alkylrest bedeuten,

der Rest R^8 für H, einen C_{1-6} -Alkyl-, einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, einen gegebenenfalls substituierten Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenen, gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

und/oder wenigstens eines ihrer Diastereomeren und/oder eines ihrer Enantiomeren und/oder eines der entsprechenden physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels mit NMDA antagonistischer Wirkung.

2. Verwendung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^1 und R^2 , gleich oder verschieden, für einen C_{1-3} -Alkyl-Rest stehen und die Reste R^3 bis R^8 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
3. Verwendung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^3 und R^4 , gleich oder verschieden, für einen C_{1-3} -Alkyl-Rest stehen und die Reste R^1 , R^2 , R^5 bis R^8 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
4. Verwendung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^8 für einen C_{1-3} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^1 bis R^7 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
5. Verwendung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^1 und R^2 zusammen eine $(CH_2)_{2-6}$ -Kette bilden, die auch phenylsubstituiert oder benzokondensiert sein kann, und die Reste R^3 bis R^8 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und die Reste R^1 bis R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

7. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^5 bis R^7 , gleich oder verschieden, H einen Halogen- oder einen CF_3 -Rest bedeuten und die Reste R^1 bis R^4 , R^8 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
8. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexylring bilden, der auch phenyl-substituiert oder benzokondensiert sein kann, A einen substituierten oder unsubstituierten Phenyl-, Thiophenyl oder Furyl bedeutet und die Reste R^3 bis R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
9. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Phenylring der allgemeinen Formel I ein- oder zweifach in ortho-Position substituiert ist und die Reste R^1 bis R^8 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
10. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß A einen Phenylring darstellt, der ein- oder zweifach in ortho-Position substituiert ist, und die Reste R^1 bis R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
11. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß A einen Phenylring darstellt, der ein- oder zweifach in ortho-Position substituiert ist, und der Phenylring der allgemeinen Formel I ein- oder zweifach in ortho-Position substituiert ist, und die Reste R^1 bis R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
12. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Verbindung der allgemeinen Formel I wenigstens eine der nachfolgenden Verbindungen vorliegt:

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(3-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-Phenethyl-2-(phenylpiperidin-1-yl-methyl)cyclohexanol oder das
entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclo-
hexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-[dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]cyclo-
hexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylamino-m-tolylmethyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]-2-[dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]cyclo-
hexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-[dimethylamino-(3-fluorphenyl)methyl]cyclo-
hexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(morpholin-4-yl-o-tolylmethyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(2-trifluormethylphenyl)methyl]-1-phenethylcyclo-
hexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)methyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]-
cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclo-
hexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Fluorphenyl)ethyl]-2-(pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]cyclo-
hexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]cyclo-
hexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclo-
hexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(2-o-tolylethyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-o-tolylethyl)cyclohexanol oder das
entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(2-o-tolylethyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-(2-o-tolylethyl)cyclohexanol oder das
entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlor-4-fluorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]-
cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[(2-Chlor-4-fluorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]-
cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-(2-o-tolylethyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-[Dimethylamino-(2-fluorphenyl)methyl]-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol
oder das entsprechende Hydrochlorid,

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol oder das
entsprechende Hydrochlorid,

1-[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]-2-[dimethylamino-(2-trifluormethylphenyl)methyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid,

oder

2-[Dimethylamino-(2-trifluormethylphenyl)methyl]-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol oder das entsprechende Hydrochlorid.

13. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe bei Schlaganfällen.
14. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie.
15. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen.
16. Verwendung nach Anspruch 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Alzheimer.
17. Verwendung nach Anspruch 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Huntington.
18. Verwendung nach Anspruch 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Parkinson.
19. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cerebralen Ischämien.

20. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cerebralen Infarkten.
21. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel.
22. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hirnödemen.
23. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems.
24. Verwendung nach Anspruch 23 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypoxie.
25. Verwendung nach Anspruch 23 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Anoxie.
26. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von AIDS-Demens.
27. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Encephalomyelitis.
28. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tourette-Syndrom.

29. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von perinataler Asphyxie.
30. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tinnitus.
31. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gemisch der Enantiomeren wenigstens einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I einsetzt, wobei die Enantiomeren nicht in äquimolaren Mengen vorliegen.
32. Verwendung gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß eines der Enantiomere einen relativen Anteil von 5 bis 45 Massenprozent an dem Enantiomerengemisch hat.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

in
National Application No
FI/EP 01/05349

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/137 A61K31/4453 A61K31/402 A61K31/5375 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, MEDLINE, PASCAL, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|------------------------------------|
| P,X | EP 1 043 307 A (GRUENENTHAL GMBH) 11 October 2000 (2000-10-11) *siehe insbesondere Ansprüche 1,17-20,28* | 1-12, 15-18, 23-25, 31,32 |
| A | IHL ET AL.: "Zur Nootropikabewertung für die Praxis" NERVENARZT, vol. 68, no. 11, 1997, pages 853-861, XP001013225 *siehe insbesondere Seite 854, Abschnitt "Nootropika" * | 15-18 |
| A | WO 92 05169 A (FISONS CORP) 2 April 1992 (1992-04-02) *siehe Ansprüche 1,9; Seite 16, Zeilen 21-25* | 1 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2001

Date of mailing of the international search report

22/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5516 Patentlaan 2
NL - 3280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Inser, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/EP 01/05349

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| EP 1043307 A | 11-10-2000 | DE 19915601 A | 19-10-2000 |
| | | CN 1270162 A | 18-10-2000 |
| | | JP 2000327642 A | 28-11-2000 |
| | | NO 20001781 A | 09-10-2000 |
| | | PL 339486 A | 09-10-2000 |
| | | SK 4962000 A | 09-10-2000 |
| WO 9205169 A | 02-04-1992 | US 5109017 A | 28-04-1992 |
| | | AT 154349 T | 15-06-1997 |
| | | DE 69126537 D | 17-07-1997 |
| | | DE 69126537 T | 02-10-1997 |
| | | DK 557305 T | 08-09-1997 |
| | | EP 0557305 A | 01-09-1993 |
| | | ES 2103004 T | 16-08-1997 |
| | | GR 3024553 T | 31-12-1997 |
| | | HU 9500460 A | 28-11-1995 |
| | | IE 913279 A | 08-04-1992 |
| | | JP 3108433 B | 13-11-2000 |
| | | JP 6501472 T | 17-02-1994 |
| | | PT 99050 A, B | 31-08-1992 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/137 A61K31/4453 A61K31/402 A61K31/5375 A61P25/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, MEDLINE, PASCAL, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Seit. Ansprich Nr. |
|------------|--|------------------------------------|
| P,X | EP 1 043 307 A (GRUENENTHAL GMBH) 11. Oktober 2000 (2000-10-11) *siehe insbesondere Ansprüche 1,17-20,28* | 1-12, 15-18, 23-25, 31,32 |
| A | IHL ET AL.: "Zur Nootropikabewertung für die Praxis" NERVENARZT, Bd. 68, Nr. 11, 1997, Seiten 853-861, XP001013225 *siehe insbesondere Seite 854, Abschnitt "Nootropika" * | 15-18 |
| A | WO 92 05169 A (FISON CORP) 2. April 1992 (1992-04-02) *siehe Ansprüche 1,9; Seite 16, Zeilen 21-25* | 1 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

I Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

K Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. August 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/08/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 6816 Patentlaan 2
NL - 6200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beraters

Isert, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören:

Internationales Abkürzungszeichen

PLI/EP 01/05349

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 1043307 A | 11-10-2000 | DE 19915601 A | 19-10-2000 |
| | | CN 1270162 A | 18-10-2000 |
| | | JP 2000327642 A | 28-11-2000 |
| | | NO 20001781 A | 09-10-2000 |
| | | PL 339486 A | 09-10-2000 |
| | | SK 4962000 A | 09-10-2000 |
| WO 9205169 A | 02-04-1992 | US 5109017 A | 28-04-1992 |
| | | AT 154349 T | 15-06-1997 |
| | | DE 69126537 D | 17-07-1997 |
| | | DE 69126537 T | 02-10-1997 |
| | | DK 557305 T | 08-09-1997 |
| | | EP 0557305 A | 01-09-1993 |
| | | ES 2103004 T | 16-08-1997 |
| | | GR 3024553 T | 31-12-1997 |
| | | HU 9500460 A | 28-11-1995 |
| | | IE 913279 A | 08-04-1992 |
| | | JP 3108433 B | 13-11-2000 |
| | | JP 6501472 T | 17-02-1994 |
| | | PT 99050 A, B | 31-08-1992 |